



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

藥學碩士學位論文

**Selenopsammaplin A 합성과  
항암 활성에 대한 구조-활성 연구**

**Synthesis of Selenopsammaplin A and  
the Structure-Activity Relationship Study  
on Anticancer Activity**

2018年 2月

서울대학교 대학원

약학과 약품제조화학 전공

한 혜 주

## 국 문 초 록

Psammaplin A는 1987년 해양천연물인 *Psammaplysilla sponge*에서 처음 분리된 물질로서 disulfide를 중심으로 양쪽에 bromotyrosine이 있는 dimer 구조를 가지고 있고, 항미생물 효과, 항암세포 효과 등 여러 생리 활성을 가지고 있다. 본 연구자는 Psammaplin A 의 disulfide bond를 diselenide bond로 치환해 전합성하였고, 합성한 Selenopsammaplin A가 Psammaplin A보다 더 높은 항암세포 활성을 나타낸다는 사실을 발견하였다. 이에 착안하여 총 14종의 새로운 Selenopsammaplin A 유도체들을 합성하였고, 나아가 합성한 Selenopsammaplin A 유도체 중 5종으로부터 diselenide 교환 반응을 통해 5종의 monomer 구조를 갖는 유도체들을 합성하였다. 합성된 유도체 대부분은 6종의 대표적인 cancer cell line에 대하여 기존의 Psammaplin A보다 더 높은 항암세포 활성을 보였다. 본 연구 결과로부터 합성된 Selenopsammaplin A 유도체들은 새로운 항암제 개발에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

주요어 : Psammaplin A, cytotoxicity, diselenide bond

학 번 : 2016-21828

# 목 차

국문 초록.....	1
목 차.....	2
Figure 목록.....	3
Scheme 목록.....	4
Table 목록.....	5
I. 서 론.....	6
1. Psammaphin A의 구조.....	6
2. Psammaphin A의 발견과 이에 대한 선행 연구들.....	6
3. Selenium과 항암.....	8
4. Synthetic Method of Psammaphin A (Nicolau group).....	10
5. New Synthetic Method of Psammaphin A.....	12
II. 본 론.....	14
1. Psammaphin A의 유도체 디자인.....	14
2. Synthesis of Selenopsammaphin A dimer derivatives.....	15
3. Synthesis of Selenopsammaphin A monomer derivatives.....	17
4. Structure-Activity Relationship Study.....	19
5. Mechanistic Study.....	22
III. 결 론.....	23
IV. 실 험.....	25
V. 참고문헌.....	54
VI. Abstract.....	56

## Figure 목록

Figure 1. Structure of Psammaplin A

Figure 2. Discovery of Psammaplin A

Figure 3. Chemical structures of selenium compounds

Figure 4. Selenium derivative of Psammaplin A

Figure 5. Types of Psammaplin A Derivatives

Figure 6. Library of Selenopsammaplin A Dimer Derivatives

Figure 7. Library of Selenopsammaplin A Monomer Derivatives

Figure 8. Potent Anticancer Active Selenopsammaplin A Derivative

Figure 9. Mechanistic Study

Figure 10. Effective Anticancer Selenopsammaplin A Derivatives

## Scheme 목록

**Scheme 1. Synthetic Method of Psammaplin A (Nicolau group)**

**Scheme 2. New Synthetic Method of Psammaplin A**

**Scheme 3. Synthesis of Selenopsammaplin A Dimer Derivatives**

**Scheme 4. Diselenide Exchange Reaction**

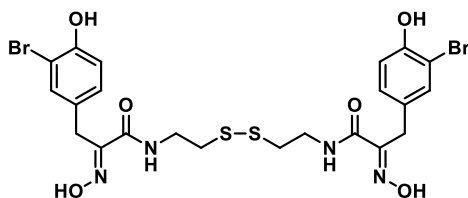
**Scheme 5. Problem of Selenopsammaplin A Monomer Derivatives**

## Table 목록

Table 1. Cytotoxicity Evaluation of Selenopsammaplin A (by SRB assay)

# I. 서론

## 1. Psammaplin A의 구조



**Figure 1.** Structure of Psammaplin A

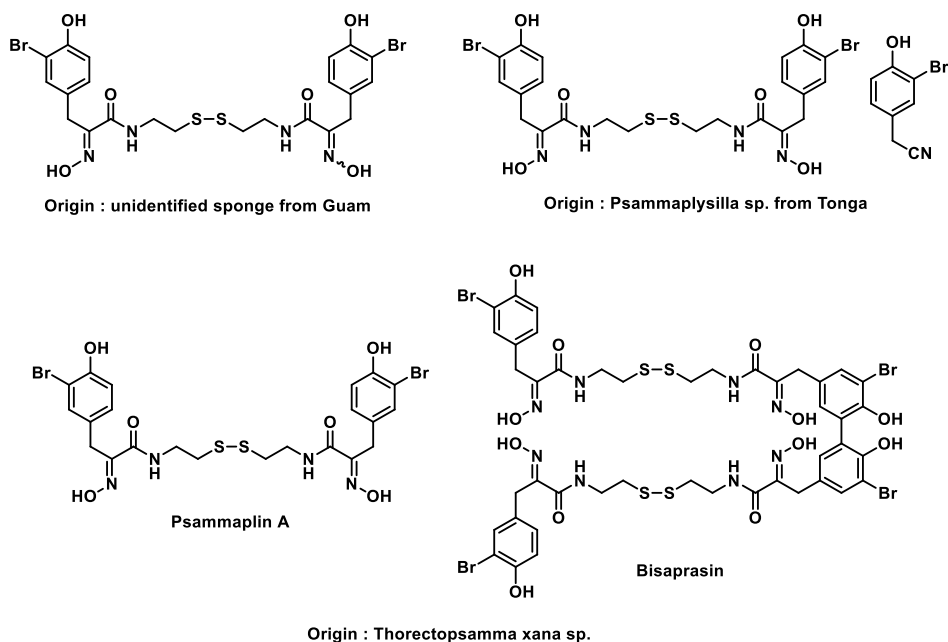
Psammaplin A는 해양생물인 *Psammaplysilla sponge*에서 1987년 최초로 분리 보고된 물질로, disulfide 구조를 중심으로 대칭적인 bromotyrosine dimer 구조를 가지는 해양천연물이다.<sup>1</sup> Oxime의 stereochemistry가 E,E-form인 것과 E,Z-form인 것 모두 천연물에서 분리할 수 있으나 E,E-form만을 Psammaplin A로 명명하였다. (**Figure 1**)

## 2. Psammaplin A의 발견과 이에 대한 선행 연구들

Psammaplin A는 각각 다른 세 group에 의해 최초로 분리 보고되었다. Schmitz group은 Guam에서 채취한 미확인 sponge로부터 E,E-form과 E,Z-form의 Psammaplin을 분리하여 학계에 보고하였다.<sup>1</sup> 같은 해 Crews group은 Tonga에서 채취한 *Psammaplysilla sponge*에서 Psammaplin A와 mono bromotyrosine 유도체인 3-bromo-4-hydroxy-phenylacetonitrile을 분리했고 Psammaplin A가 P388 cell에 대해 0.3 µg/mL의 IC<sub>50</sub>을 가지고 있다고 보고하였다.<sup>2</sup> Scheuer group도 같은 해인 1987년,



*Thorectopsamma xana* sponge에서 Psammaplin A와 Bisaprasin을 분리하였고 *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*와 같은 미생물의 성장을 저해한다는 것을 발견하였다.<sup>3</sup> (Figure 2)



**Figure 2.** Discovery of Psammaplin A

처음 분리 보고된 이후로 Psammaplin A에 대한 후속 연구가 꾸준히 진행되었다. 2000년 Quinn group은 *Aplysinellarhax sponge*에서 Psammaplin A와 Psammaplin A 11'-sulfate을 분리하였고 두 물질 모두 rat brain의 adenosine A<sub>1</sub> receptor에 결합해 저해하는 것을 밝혀냈다.<sup>4</sup> 같은 해 Shin group은 *Aplysinellarhax sponge*에서 Psammaplin A를 분리하였고 cytotoxicity와 farnesyl protein transferase 억제 효과, 그리고 leucine aminopeptidase 억제 효과를 나타내는 것을 발견하였다.<sup>5</sup> 2003년 Jung group은 *Jaspiswondoensis*와 *Poecillastrawondoensis*에서 분리한

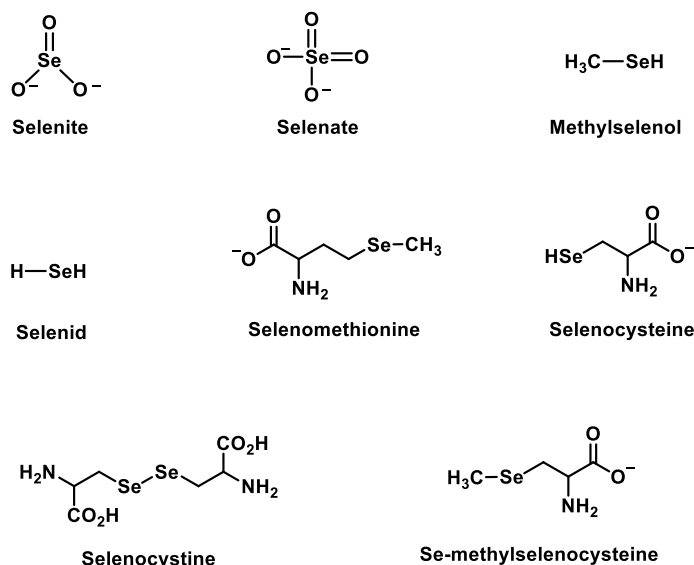
Psammaplin 유도체가 human lung (A549), ovarian (SK-OV-3), skin (SK-MEL-2), CN (XF498), 그리고 colon (HCT15) 암세포 cell line에 대한 cytotoxicity를 나타내고, 항균제인 methicillin이나 ofloxacin에 내성을 갖는 *Staphylococcus* 균주에 대한 항균 효과도 나타내는 것을 밝혔다.<sup>6</sup> 같은 해 Crew group은 추가 연구를 통해 *Pseudocerasinapurplea sponge*에서 분리한 Psammaplin 유도체들이 histone deacetylase와 DNA methyltransferase inhibitor로 작용한다는 사실을 밝혔다.<sup>7</sup> 2006년 Zhou group은 Psammaplin A가 PPAR $\gamma$ -regulated gene의 발현을 증가시켜 암세포의 apoptosis를 유발한다는 사실을 알아냈다.<sup>8</sup>

본 연구실은 위와 같은 연구 결과를 바탕으로 Psammaplin A의 유도체를 여러 방법으로 합성하고 항암 활성을 검색한 바 있다.

### 3. Selenium과 항암

Selenium은 원자번호 34번의 원소로, 체내에 미량 존재하지만 대사를 위해 반드시 필요한 필수 미량원소이다. Selenium의 inorganic form과 organic form 모두 selenium source로 사용할 수 있다. Selenium은 다음과 같은 구조로 존재 가능하다.<sup>9</sup> (**Figure 3**)

1969년 Shamberger와 Frost는 selenium이 포함된 사료를 먹은 가축에서 생산된 농작물을 섭취한 경우 암에 의한 사망률이 낮아지는 것을 발견하고, 최초로 selenium이 항암 효과와 관련이 있을 것이라는 의견을 제시하였다.<sup>10</sup> 그 후 selenium에 관한 연구가 꾸준히 발표되었다. 1996년 Clark group은 selenium을 충분히 섭취한 American들의 전립선암, 폐암, 그리고 결장암의 발생 확률이 감소한다는 것을 밝혔다.<sup>11</sup> 또한 selenium은 항암효과 뿐만 아니라 항염증 효과, 심장병 예방, 그리고 혈압 감소에도 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>12-13</sup>



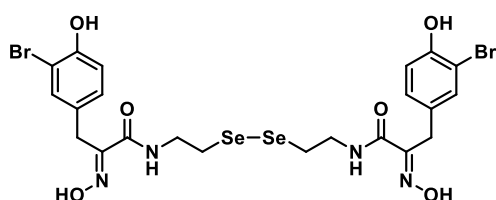
**Figure 3.** Chemical structures of selenium compounds<sup>9</sup>

Selenium은 체내에서 21번째 아미노산인 selenocysteine (SeC) 등으로 존재한다. Selenium의 생리 활성은 selenium-containing 단백질인 selenoprotein의 항산화적 특성에서 기인한 것으로, selenoprotein에는 glutathione peroxidase family, 그리고 selenoprotein P 등이 있다. 산화적 스트레스는 암 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. Singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ), hydroxylradical ( $\text{OH}$ ), 그리고 과산화수소 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 등 reactive oxygen species (ROS)가 체내에서 과량으로 생성되면 세포가 산화적 스트레스를 받게 되고 oncogene과 암 억제 유전자의 유전적 변형이 일어나게 되어 암이 발생하게 된다.<sup>14</sup> 따라서 항산화적 효과가 있는 glutathione peroxidase family 또는 selenoprotein P와 같은 selenoprotein이 생성되지 못하면 방광암, 유방암, 전립선암, 폐암, 결장암 등 암 발생 확률이 높아지는 것으로 알려져 있다.<sup>15-22</sup>

Selenium 화합물은 또한 암세포의 apoptosis를 유발해 항암 효과를 나타낸다는 연구 결과도 보고된 바 있다. Selenium 유래 apoptosis는

protein kinase signaling, caspase 활성화, p53 phosphorylation 그리고 ROS 생성과 관련되어 있다.<sup>23</sup> Selenium 화합물의 apoptosis 유도 실험은 전립선암, 대장암, 간암, 그리고 혈액암에서 확인되었다.

본 연구자는 selenium의 항암 효과에 착안하여 기존의 Psammaplin A의 disulfide bond를 diselenide bond로 치환하여 합성한 후 항암 활성 검색을 수행하여 기존의 Psammaplin A유도체보다 높은 활성을 갖는 유도체를 도출하고자 하였다.

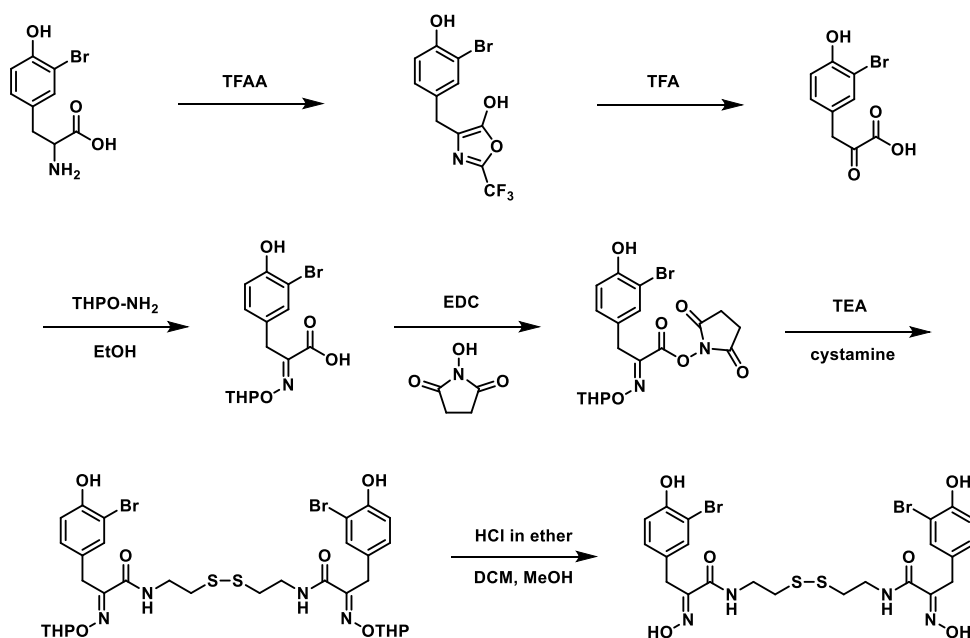


**Figure 4.** Selenium derivative of Psammaplin A

#### 4. Synthetic Method of Psammaplin A (Nicolau group)

Psammaplin A의 전합성은 Hoshino group에 의해 1992년 처음 보고되었고<sup>24</sup>, Nicolau group은 Hoshino group의 합성법을 개량하여 다음과 같은 Psammaplin A의 합성법을 제안하였다 (**Scheme 1**).<sup>25</sup> 합성 방법은 다음과 같다. 3-bromotyrosine과 trifluoroacetic anhydride를 반응시켜 oxazoline ring을 만들었다. 이 화합물을 trifluoroacetic acid와 반응시켜 oxazoline ring을 열어  $\alpha$ -keto carboxylic acid를 형성한 후 tetrahydropyranyl hydroxylamine을 사용해 oxime을 도입한다. 그 후 EDC coupling 반응을 이용하여 N-hydroxysuccinimide를 carboxylic acid 부분에 결합하였다. 이후 cystamine을 이용해 disulfide bond를 가지는 dimer를 합성한 다음 최종적으로 protecting 되어 있는 oxime의 THP를

deprotection하여 Psammaplin A를 얻을 수 있었다.

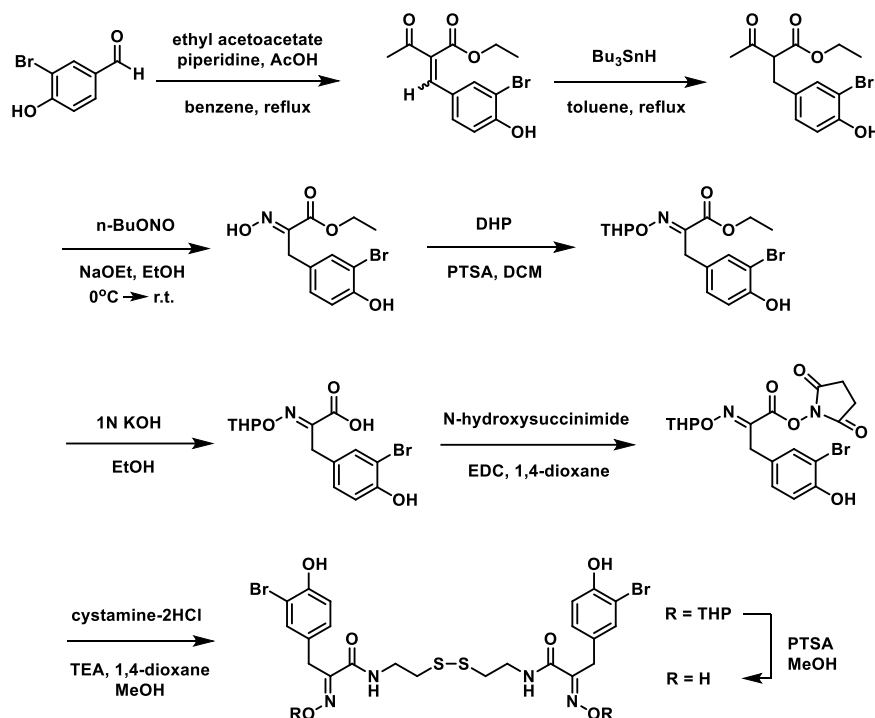


**Scheme 1.** Synthetic Method of Psammaplin A (Nicolau group)<sup>25</sup>

Nicolau group의 합성법은 최종 생성물까지 단계가 짧고 정제과정이 상당 부분 생략되어 신속한 합성이 가능하다. 하지만 총 수득률이 5 %로 매우 저조하고, 시작물질로 여러 가지 시판 가능한 아미노산을 사용하였기 때문에 다양한 Psammaplin A 유도체를 합성하는 데 제한이 있다. 또한 oxime 도입 시 사용한 tetrahydropyranyl hydroxylamine시약이 고가이기 때문에 경제적인 측면에서도 한계가 있다.

## 5. New Synthetic Method of Psammaplin A

본 연구실에서는 기존에 보고된 합성전략의 단점을 보완하기 위해 다음과 같은 새로운 합성법을 고안하였다.<sup>26-27</sup>



**Scheme 2.** New Synthetic Method of Psammaplin A<sup>26-27</sup>

시작물질로 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde와 ethyl acetoacetate를 사용해 Knoevenagel condensation을 수행하였다. 결과물인 alkene을 hydride로 환원시킨 다음 butyl nitrite를 이용해 oxime을 도입하였고, THP protection을 수행한 다음 가수분해를 진행해 carboxylic acid 형태의 중간 생성물을 얻었다. 그리고 N-hydroxysuccinimide를 이용해 carboxylic acid 작용기를 activation 시킨 후 cystamine을 이용해

dimerization을 하고 최종적으로 protection 된 THP를 떼어내 원하는 생성물인 Psammaplin A를 얻었다.

이 방법은 시작물질로 aldehyde를 사용하므로 다양한 치환기가 달린 benzaldehyde를 사용하면 아미노산을 출발물질로 사용하는 Nicolau group의 방법보다 더 다양한 유도체를 합성할 수 있다는 장점이 있다. 또한 oxime 도입 시 고가의 시약인 tetrahydropyranyl hydroxylamine 대신 butyl nitrite를 사용하기 때문에 경제적인 측면에서도 유리하다. 그리고 전체적인 step 수는 늘어났지만 수율이 30 %에서 50 % 정도로 향상된 수율을 보인다. 따라서 본 연구자는 상기의 새로 개발된 합성 방법을 응용해 Psammaplin A의 유도체를 합성하였다.

## II. 본 론

### 1. Psammaplin A의 유도체 디자인

Psammaplin A의 유도체는 다음과 같이 oxime dimer와 oxime monomer로 나눌 수 있다.

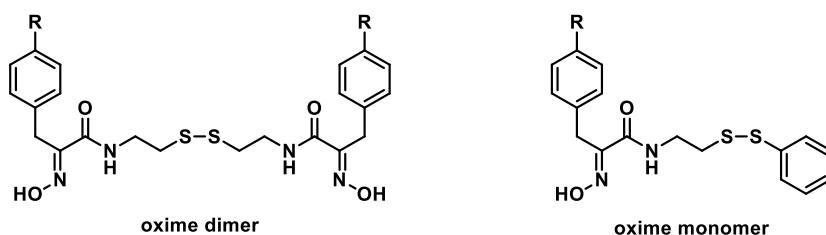
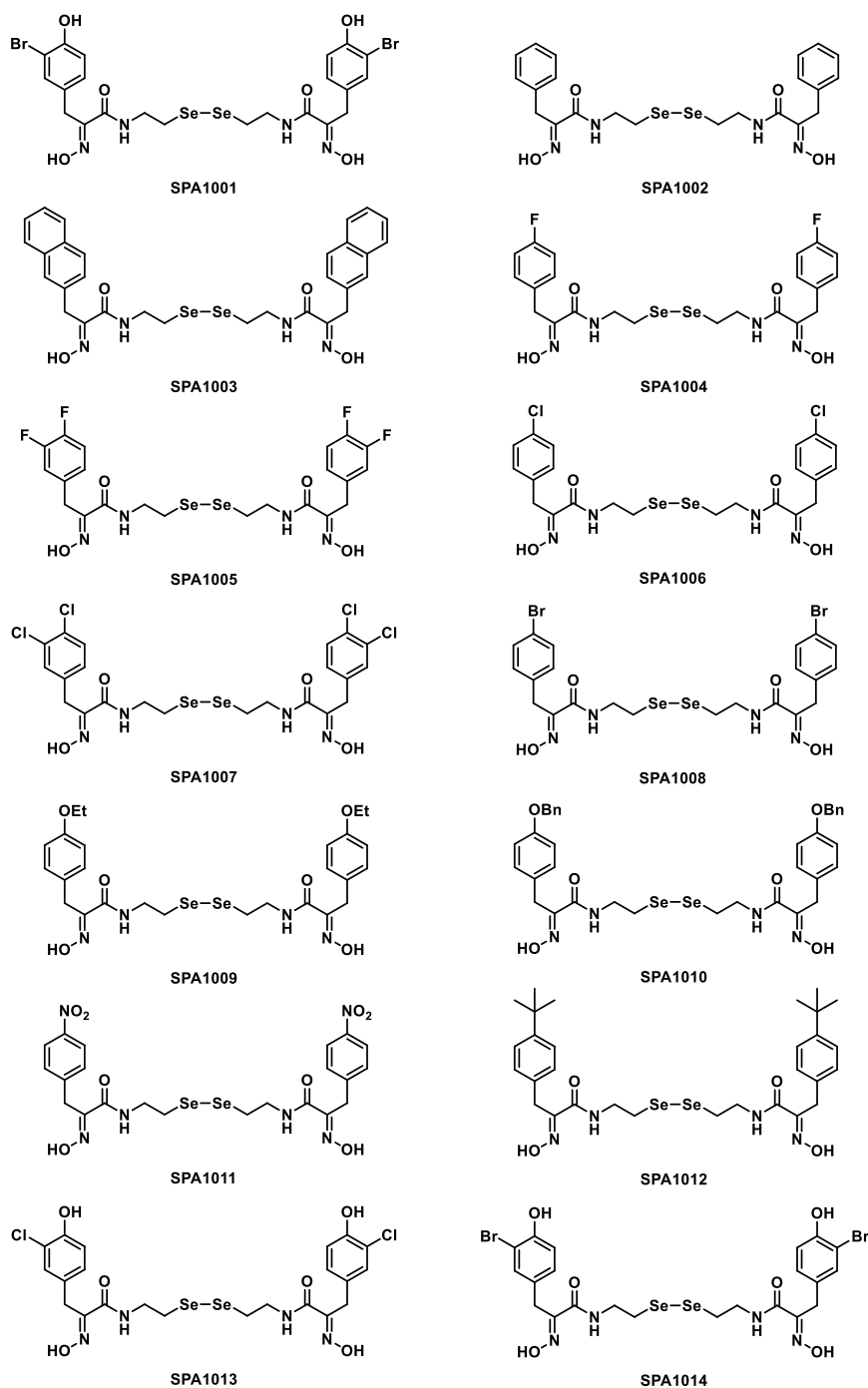


Figure 5. Types of Psammaplin A Derivatives

Oxime dimer는 선행연구에서 다양한 생리활성을 가지고 있다는 것이 밝혀졌다. 선행 연구 결과 높은 cytotoxicity를 가졌던 oxime dimer의 구조의 disulfide bond를 diselenide로 바꾸어 selenopsammaplin A 유도체들을 합성하였다. Oxime dimer는 본 연구실에서 개발한 새로운 합성전략을 이용해 합성하였고, oxime monomer는 본 연구자가 합성한 oxime dimer와 diselenide bond를 가지는 간단한 구조의 dimer 간의 diselenide exchange 반응을 통해 합성하였다. 합성을 수행한 결과 14종의 diselenide dimer와 5종의 diselenide monomer를 얻을 수 있었고 이를 협동 연구 중인 실험실에 전달해 cytotoxicity test 결과를 얻었다. 또한 합성한 물질과 thiol 작용기를 가지는 간단한 물질과의 반응을 통해 Psammaplin A가 암세포와 어떻게 작용하는 지에 대한 mechanism study도 수행하였다.

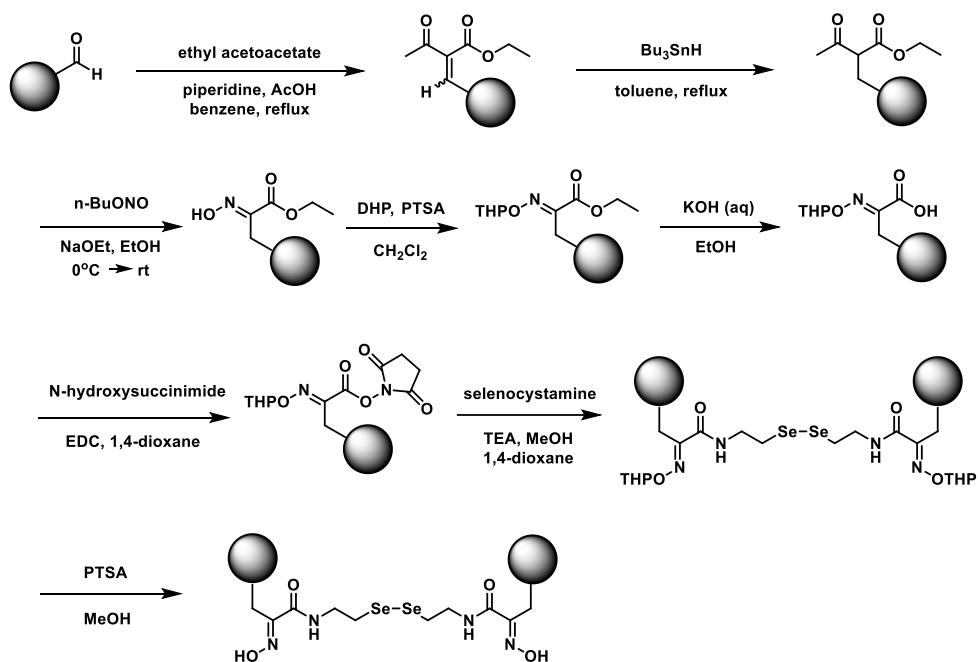


## 2. Synthesis of Selenopsammappin A Dimer Derivatives



**Figure 6.** Library of Selenopsammappin A dimer derivatives

본 연구실에서 2012년 발표한 Psammaphin A의 합성법을 응용해 총 8 단계의 과정을 통해서 Selenopsammaphin A의 유도체들을 합성하였다. (Scheme 3)

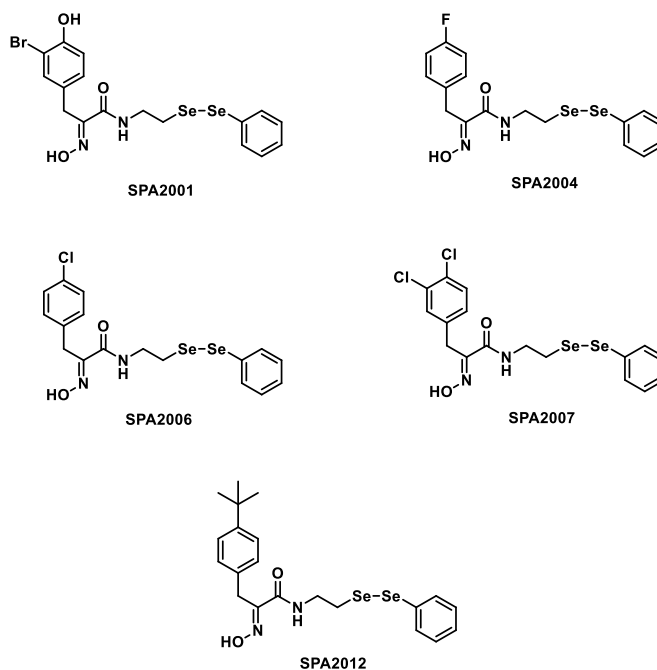


**Scheme 3.** Synthesis of Selenopsammaphin A Dimer Derivatives

합성 방법은 다음과 같다. 다양한 benzaldehyde 유도체를 출발 물질로 하여 ethyl acetoacetate와 Knoevenagel condensation 반응을 통해 alkene을 얻었다. 그리고 결과물인 alkene을 tributyltin hydride로 환원시키고, butyl nitrite를 사용해 oxime을 도입하였다. 그리고 THP protection을 수행한 다음 가수분해를 통해 carboxylic acid 작용기를 가지는 중간체를 얻었다. 그 다음 N-hydroxysuccinimide로 carboxylic acid를 activation 시킨 후 selenocystamine을 넣어 dimerization을 수행하였다. 마지막으로 THP deprotection을 수행해 Selenopsammaphin A dimer 유도

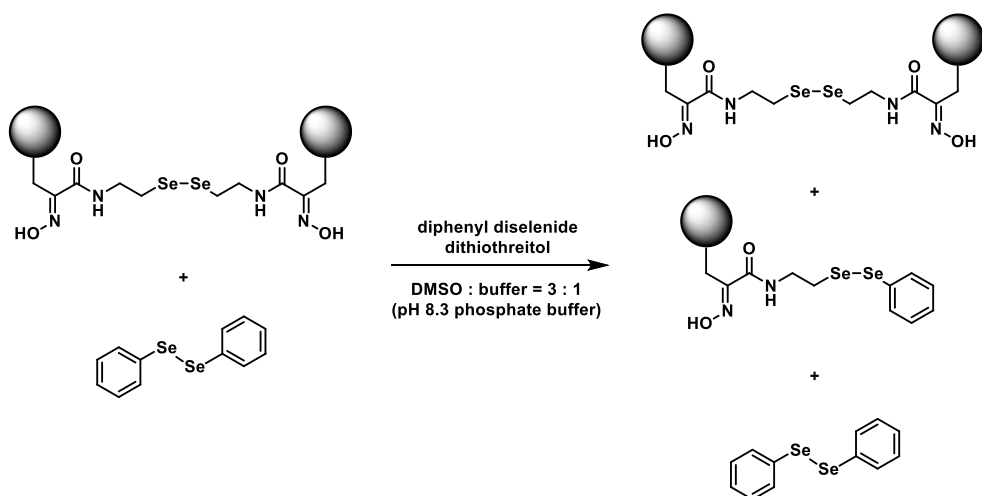
체 14종을 평균적으로 약 25 %의 수율로 얻을 수 있었다.

### 3. Synthesis of Selenopsammaplin A Monomer Derivatives



**Figure 7.** Library of Selenopsammaplin A Monomer Derivatives

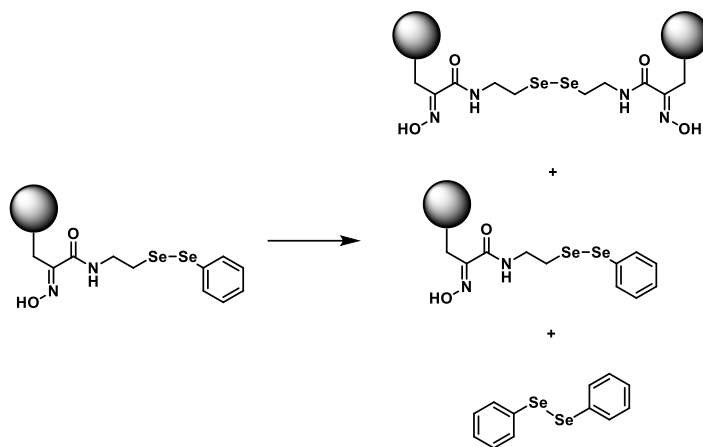
앞의 합성방법을 이용해 합성한 14 종의 Selenopsammaplin A 유도체 중 5 종의 Selenopsammaplin A dimer 유도체를 기질로 하여, 기존에 알려진 disulfide exchange 반응<sup>25</sup>을 응용한 diselenide exchange 반응을 통해 dimer 유도체와 같은 치환기를 가지는 monomer 유도체의 합성을 시도하였다. (**Scheme 4**)



**Scheme 4.** Diselenide Exchange Reaction

합성 방법은 다음과 같다. pH 8.3의 phosphate buffer 하에서 dithiothreitol을 촉매로 하여 Selenopsammaplin A dimer와 diphenyl diselenide를 반응시켜 monomer를 합성하였고, 총 5 가지의 유도체를 합성할 수 있었다.

하지만 monomer 유도체의 경우 상온에서 방치할 경우 diselenide bond가 쉽게 깨져 출발 물질인 dimer와 diphenyl diselenide로 되돌아가는 문제가 발생하였다. 따라서 Psammaplin monomer 유도체와는 달리



**Scheme 5.** Problem of Selenopsammaplin A Monomers

Selenopsammaplin A monomer의 경우에는 자연 상태에서 순물질로 존재하기 힘든 화합물인 것으로 생각된다. (Scheme 5)

#### 4. Structure-Activity Relationship Study

합성한 Selenopsammaplin A 유도체들을 공동 연구중인 연구실에 전달해 항암 활성을 볼 수 있었다. Cytotoxicity test는 **A549 cell** (Lung cancer cell), **HCT116 cell** (Colon cancer cell), **K562 cell** (Leukemia cell), **MDA-MB-231 cell** (Breast cancer cell), **SK-HEP-1 cell** (Liver cancer cell), **SNU638 cell** (Stomach cancer cell)의 총 6종의 대표적인 암세포주를 대상으로 실행하였다. 각 유도체의 항암 활성은 SRB (Sulforhodamine B) assay 방법을 이용해 측정되었다. Cell을 96-well plate에서 각 well에  $4 \times 10^3$  cells/mL의 밀도로 가하여, 각각의 유도체를 가하고 72시간 동안 배양하였다. 배양 종료 후 10 %의 TCA (trichloroacetic acid)를 가해 고정된 다음 0.4 % SRB solution을 가해 염색하였다. 염색 후 1 % acetic acid로 세척 후 1 시간 동안 건조시키고, 10 mM Tris (pH 10.5) 용액으로 녹인

**Table 1.** Cytotoxicity Test of Selenopsammaplin A (by SRB assay)

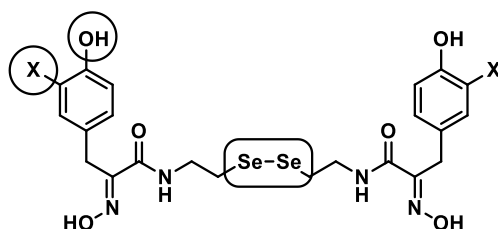
IC <sub>50</sub> (μM)	A549	HCT116	K562	MDA-MB-231	SK-HEP-1	SNU638
<b>SPA1001</b>	<b>0.03</b>	<b>0.009</b>	-	0.16	0.21	<b>0.02</b>
<b>SPA1002</b>	0.08	0.09	<b>0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.12</b>	0.05
SPA1003	0.38	0.12	1.67	0.19	0.17	0.27
SPA1004	0.10	0.11	0.09	0.13	0.14	0.07
SPA1005	0.33	0.18	0.18	0.42	0.27	0.05
SPA1006	0.25	0.28	0.18	0.33	0.33	0.22
SPA1007	0.28	0.52	0.11	0.25	0.32	0.18
SPA1008	0.31	0.17	0.23	0.39	0.31	0.15
SPA1009	0.05	0.07	<b>0.05</b>	0.20	0.18	0.03
SPA1010	0.14	0.10	<b>0.04</b>	0.14	0.28	0.41
SPA1011	0.09	0.09	0.07	0.09	0.17	0.06
SPA1012	0.10	0.13	1.56	0.10	0.19	0.28
<b>SPA1013</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>	<b>0.05</b>	0.17	<b>0.11</b>	<b>0.01</b>
<b>SPA1014</b>	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>	<b>0.06</b>	0.19	<b>0.13</b>	<b>0.02</b>
<b>SPA2001</b>	<b>0.04</b>	<b>0.03</b>	<b>0.02</b>	<b>0.05</b>	<b>0.09</b>	<b>0.01</b>
SPA2004	0.56	0.54	0.31	0.36	0.41	0.22
SPA2006	0.28	0.20	0.20	0.33	0.39	0.28
SPA2007	0.42	0.46	0.27	0.35	0.50	0.45
SPA2012	0.27	0.18	0.29	0.34	0.37	0.17
PsA	1.76	0.61	-	1.31	1.29	0.56
Etoposide	0.30	1.20	0.77	8.70	0.40	0.20

Activity data was measured by Lee Lab. control (Etoposide), PsA (Psammaplin A)

후 515nm에서 흡광도를 측정하였다. IC<sub>50</sub> 값은 non linear regression analysis를 이용하여 측정하였다.

합성한 유도체 모두 기존의 Psammaplin A보다 더 좋은 항암 활성을 나타냈다. A549 cell line을 대상으로 한 cytotoxicity 측정 결과 SPA1001, SPA1013, SPA1014, SPA2001이 높은 항암 활성 결과를 나타냈다. HCT116 cell line을 대상으로 한 실험 결과 SPA1001, SPA1013, SPA1014, SPA2001이 좋은 결과를 나타내었고, K562 cell line을 대상으로 한 결과 SPA1002, SPA1009, SPA1010, SPA1013, SPA1014, SPA2001이 좋은 결과를 나타내었다. MDA-MB-231 cell line을 대상으로 한 실험 결과 SPA1002, SPA2001이 높은 항암 활성을 나타내었고 SK-HEP-1 cell line의 실험 결과 SPA1002, SPA1013, SPA1014, SPA2001이 좋은 항암 활성을 나타내었다. SNU638 cell line을 대상으로 한 cytotoxicity 측정 결과 SPA1001, SPA1013, SPA1014, SPA2001이 높은 항암 활성을 나타냈다.

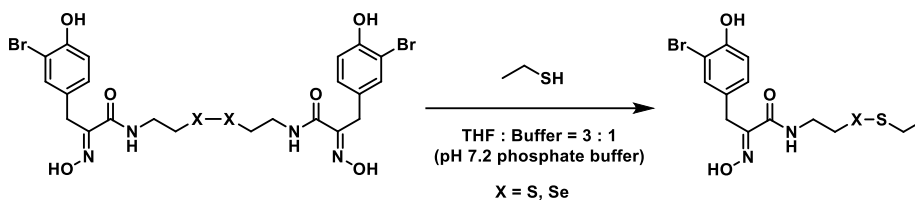
일반적으로 3-bromo-4-hydroxy 작용기를 가지는 기존의 Psammaplin A의 구조에서 disulfide bond만 diselenide bond로 치환한 SPA1001과 그의 monomer 유도체인 SPA2001의 항암 활성이 높은 것으로 나타났다. 이에 착안하여 bromine 작용기를 다른 halogen 원소인 chloride와 fluoride로 치환한 유도체인 SPA1013과 SPA1014도 좋은 항암 활성을 보였다. 따라서 항암활성을 나타내는데 phenyl ring의 meta 위치의 halogen과 para 위치의 oxygen이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.



**Figure 8.** Potent Anticancer Active Selenopsammaplin A Derivative

## 5. Mechanistic Study

Psammaplin A, 그리고 selenopsammaplin A가 암세포 내에서 어떤 mechanism으로 항암 활성을 나타내는 지 알아보기 위해 다음과 같은 실험을 설계하였다.



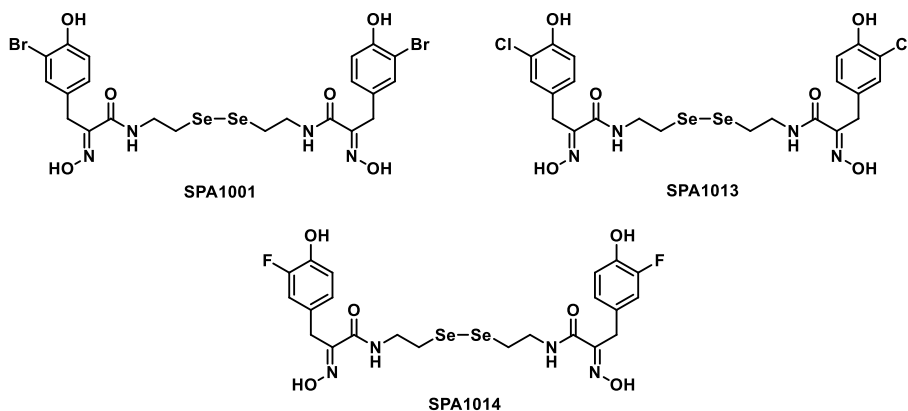
**Figure 9.** Mechanistic Study

체내 pH와 유사한 조건인 pH 7.2 phosphate buffer와 THF 하에 Psammaplin A 또는 SPA1001과 ethanethiol을 넣고 이를 동안 반응하였다. 실험 결과 Psammaplin의 disulfide bond가 끊어져 ethanethiol이 결합한 화합물이 생성되었고, 또한 SPA1001의 경우에도 SPA1001의 diselenide bond가 끊어져 ethanethiol이 결합한 화합물이 생성되었다. 따라서 Psammaplin 유도체가 암세포 내에서 thiol group을 가지는 아미노산이나 peptide 등과 결합해 cytotoxicity를 나타내는 것으로 생각되고, 이를 바탕으로 현재 추가 연구를 진행 중이다.



### Ⅲ. 결 론

본 연구는 1987년 해양 생물인 *Psammaplysilla sponge* 등에서 처음 분리된 Psammaplin A를 기반으로 다양한 유도체를 합성하여 기존에 본 연구실에서 보유하고 있는 Psammaplin A 유도체 library보다 더 좋은 항암 활성을 갖는 물질을 합성하기 위해 수행되었다. 합성하기로 계획한 Selenopsammaplin A 유도체는 oxime dimer와 oxime monomer의 두 분류로 나눌 수 있으며, oxime dimer 14종과 oxime monomer 5종을 합성하였고 합성한 유도체들의 항암 활성을 측정하였다. 19종의 유도체 모두 기존의 Psammaplin A보다 더 좋은 항암 활성을 보였고, 그 중 phenyl 기의 meta 위치에 halogen 작용기가 있고 para 위치에 hydroxyl group이 있는 유도체인 **SPA1001**, **SPA1013**, **SPA1014**가 가장 좋은 항암 활성을 보였다.



**Figure 10.** Effective Anticancer Selenopsammaplin A Derivatives

Oxime monomer인 SPA2001도 좋은 항암 활성을 나타냈지만 oxime

monomer는 상온에서 불안정해 다시 시작 물질인 dimer로 돌아가기 때문에 순물질로서의 항암제 개발은 불가능할 것이라는 결론을 내렸다.

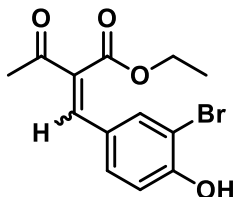
또한 Psammaplin A의 암세포에서의 작용 기전에 대해 알아보기 위해 실험을 설계하였다. 체내 physiology와 비슷한 조건에서 thiol 작용기를 가지는 간단한 물질인 ethanethiol과 반응시킨 결과 Psammaplin A의 disulfide bond와 Selenopsammaplin A의 diselenide bond가 끊어져 ethanethiol의 thiol group과 결합한 물질을 얻을 수 있었다. 따라서 Psammaplin A 유도체가 암세포 내에서 thiol group을 가지는 아미노산이나 peptide 등과 결합해 cytotoxicity를 나타내는 것으로 생각되고, 이를 바탕으로 현재 추가 연구를 진행 중이다.

## IV. 실험

$^1\text{H}$  또는  $^{13}\text{C}$ -NMR (nuclear magnetic resonance) spectra는 JEOL LMN-LA 300, 800-MHz Bruker Advance III HD spectrometer with a 5-mm triple resonance inverse (TCI) CryoProbe spectrometer를 이용하여 TMS (tetramethylsilane)을 내부 표준 물질로 사용하거나  $\text{CDCl}_3$ 에 잔류하는  $\text{CHCl}_3$ 를 내부 기준으로 하여 측정하였으며, chemical shift는 ppm (parts per million) 단위로, coupling constant는 Hz (herz) 로 나타내었다. 박층 크로마토그래피 (TLC; Thin-Layer Chromatography)는 silica gel (Kiesegel 60 GF254, Merck)을 사용하였고, 컬럼 크로마토그래피(Column Chromatography)는 silica gel (Kiesegel 60 GF254, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. MPLC는 Biotage Isolera one에서 SNAP Ultra 10g, 25g, 50g column을 사용하였다. Diselenide exchange 반응에서는 pH 8.3 phosphate buffer 100mM strength를 이용했다. 반응에 사용한 용매 중 DCM (dichloromethane)은 calcium hydride 존재 하에 증류하여 사용하였다. 반응용기는 100 °C dry oven에서 건조하여 사용하였으며, 모든 무수 반응은 Ar기류 하에서 시행되었다.

## General Procedure of Selenopsammaplin A Dimer derivatives

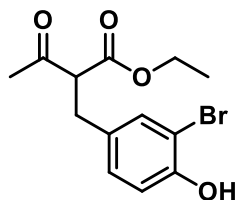
### ethyl 2-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-3-oxobutanoate



2-neck RBF 에 ethyl acetoacetate (1.1 equiv)를 넣고 acetic acid (0.7 equiv)를 첨가한 후 benzene 에 녹인다. Piperidine (0.1 equiv), 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde (1 equiv)을 차례로 첨가한 후 Dean-Stark apparatus 와 condenser 를 연결하고 110 °C ~ 120 °C로 가열하여 반응을 진행한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 ethyl acetoacetate 로 희석한 다음 유기층을 물로 1 회, brine 으로 1 회 씻어준다. 이후 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조 및 필터하고 column chromatography (silica gel, hexane : ethyl acetate = 5-1 : 1)로 정제하여 yellow solid 의 생성물을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) (E/Z form) :  $\delta$  = 7.52, 7.44 (d,  $J$  = 1.83 Hz, 1H), 7.42, 7.34 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.28, 4.20 (q,  $J$  = 7.14 Hz, 2H), 2.31, 2.30 (s, 3H), 1.24, 1.23 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 203.8, 194.9, 167.9, 164.5, 154.8, 154.5, 139.7, 138.9, 134.1, 133.8, 133.2, 132.6, 130.9, 130.6, 126.6, 126.5, 116.5, 110.6, 61.9, 61.6, 31.2, 26.4, 14.1, 13.9 ppm; FT-IR(KBr) 3342, 1719, 1595, 1499, 1380, 1296, 1205, 1043, 822, 759 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 313.0075, found = 313.0082. m.p. = 113 °C

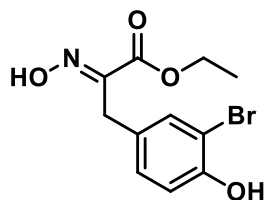
## Ethyl 2-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-3-oxobutanoate



2-neck RBF 에 ethyl 2-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-3-oxobutanoate 를 toluene 으로 녹여준 후 환류 냉각기를 연결하여 110 °C로 온도를 올려준다. 온도가 올라가면 tri-n-butyltin hydride (2 equiv)을 가한다. 반응 종료 후 용매를 제거한 후 ethyl acetate 로 희석한다. 유기층을 물로 1 회, brine 으로 1 회 씻어준 후  $\text{MgSO}_4$  로 건조, 필터한다. 이후 column chromatography (silica gel, hexane : ethyl acetate = 4 : 1)로 정제하여 yellow oil 의 생성물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (E/Z form) :  $\delta$  = 7.21 (d,  $J$  = 2.19 Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 8.34, 2.19 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (q,  $J$  = 7.14 Hz, 2H), 3.68 (t,  $J$  = 7.68 Hz, 1H), 2.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.14 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.5, 168.9, 151.2, 132.2, 131.3, 129.2, 116.0, 109.8, 61.5, 61.1, 32.4, 29.4, 13.8 ppm; FT-IR (KBr) 3428, 2982, 1711, 1497, 1419, 1359, 1290, 1216, 1176, 1042, 820, 778  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB $^+$ ) calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrO}_4]^+$  = 315.0232, found 315.0236.

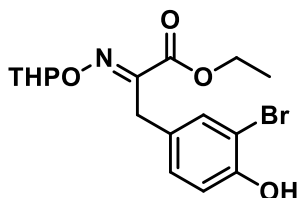
**ethyl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propanoate**



RBF 에 ethyl 2-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-3-oxobutanoate (1 equiv)을 넣고 sodium ethoxide (2.3 equiv)을 넣은 다음 RBF 내부의 공기를 argon 으로 치환시킨다. RBF 를 0 °C로 냉각시킨 후 ethanol 로 녹인 다음 butyl nitrite (1.1 equiv)을 넣어 반응을 진행한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 1 N HCl 로 acidify 시킨다. 물층을 받아 ethyl acetate 로 3 번 추출하고 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 로 건조 및 필터한다. 이후 column chromatography (silica gel, hexane : ethyl acetate = 5-1 : 1)를 통해 정제하여 orange solid 의 생성물을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) (E/Z form) :  $\delta$  = 7.35 (d,  $J$  = 2.01 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 8.42, 2.04 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.25 Hz, 1H), 4.21 (q,  $J$  = 6.96 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.25 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  = 166.1, 154.6, 152.7, 135.2, 131.1, 131.0, 117.9, 111.3, 63.4, 30.7, 15.2 ppm; FT-IR (KBr) 3347, 1720, 1493, 1420, 1288, 1203, 1023, 858, 802, 759, 725 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 302.0028, found = 302.0035. m.p. = 87 °C

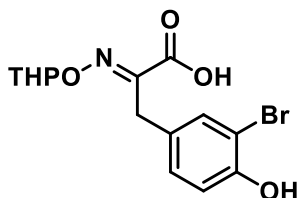
**ethyl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino)propanoate**



Ethyl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propanoate 를 dichloromethane 에 녹인 후 *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.1 equiv)를 넣는다. 그후 3,4-dihydro-2H-pyran (4 equiv)를 넣고 반응을 진행한다. 반응 종료 후 methanol 을 조금씩 넣어 추가로 protection 된 phenol 의 hydroxyl group 을 deprotection 한다. Dichloromethane 으로 dilution 한 다음 유기층을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  로 한번, brine 으로 한번 씻어주고  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 및 필터한다. Column chromatography (silica gel, hexane : ethyl acetate = 4-2 : 1)로 정제하여 yellow oil 의 생성물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (E/Z form) :  $\delta$  = 7.33 (d,  $J$  = 2.01 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 8.34, 2.19 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 8.22 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.76 (q,  $J$  = 13.56 Hz, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.73 (br, 3H), 1.51 (br, 3H), 1.16 (t,  $J$  = 7.14 Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  = 163.048, 151.388, 151.246, 132.713, 129.134, 128.512, 115.922, 109.390, 101.386, 62.152, 61.757, 30.072, 28.051, 24.509, 18.639, 13.621 ppm; FT-IR (KBr) 3412, 2946, 2871, 2738, 2565, 1892, 1718, 1609, 1579, 1508, 1494, 1466, 1454, 1441, 1420, 1393, 1373, 1354, 1334, 1288, 1260, 1203, 1154, 1112, 1062, 1040, 1020, 966, 927, 901, 859, 817, 802, 756, 729, 673, 627  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB $^+$ ) calcd for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5]^+$  = 386.0603, found = 386.0598.

**(E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino) propanoic acid**

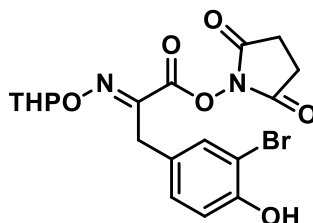


Ethyl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) imino)propanoate 을 potassium hydroxide 1M (in ethanol) 용액으로 녹여 가수분해한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 ethyl acetate 와 물로 희석한다. 이 때 염기 조건을 유지하기 위해 1 N NaOH 를 첨가하고 물층을 받아 물층을 1 N HCl 로 acidify 시킨다. (pH 3-4) 물층을 ethyl acetate 로 2 번 추출한 후 MgSO<sub>4</sub> 로 건조 및 필터한다. 여액을 감압증류 후 얻은 생성물은 별도의 정제 과정 없이 바로 다음 반응을 진행한다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.42 (d, *J* = 2.19 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.33, 2.04 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 163.53, 151.23, 150.79, 132.80, 129.93, 128.65, 116.15, 109.94, 101.80, 62.25, 29.49, 28.00, 24.73, 18.47 ppm; FT-IR (KBr) 3343, 3018, 2949, 2874, 1916, 1818, 1728, 1606, 1580, 1506, 1494, 1454, 1421, 1373, 1319, 1287, 1259, 1207, 1185, 1111, 1070, 1035, 989, 967, 927, 899, 870, 835, 806, 755, 718, 672 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> = 358.0290, found = 358.0272.



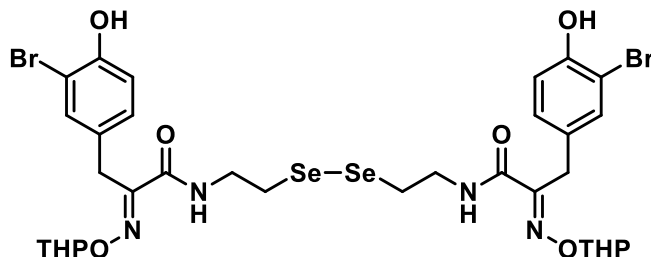
**2,5-dioxopyrrolidin-1-yl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino)propanoate**



RBF 에 (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino) propanoic acid (1 equiv)을 넣고 1,4-dioxane 에 녹인다. N-hydroxysuccinimide (1.9 equiv)와 1-ethyl-3,3-dimethylaminopropylcarbodiimide (1.7 equiv)을 순서대로 첨가하고 반응을 진행한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 ethyl acetate 로 희석한다. 유기층을 aq. NaHCO<sub>3</sub> 로 1 번, 1 N HCl 로 1 번 씻어주고 농축하여 yellow solid 의 생성물을 얻는다. 별도의 정제 과정을 거치지 않고 바로 다음 반응을 진행한다.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 7.42 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 5.52 (br, 2H), 3.87 (q, *J* = 13.38 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.84 (s, 4H), 1.84 (m, 3H), 1.63 (m, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 168.60, 159.28, 151.32, 147.85, 132.63, 129.78, 128.33, 116.22, 110.08, 102.72, 62.47, 30.78, 28.26, 25.29, 24.81, 18.69 ppm; FT-IR (KBr) 3381, 2946, 2873, 1773, 1739, 1607, 1580, 1509, 1494, 1426, 1358, 1287, 1260, 1204, 1118, 1071, 1044, 988, 923, 897, 872, 815, 797, 756, 732, 647 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup> = 455.0454, found = 455.0434.

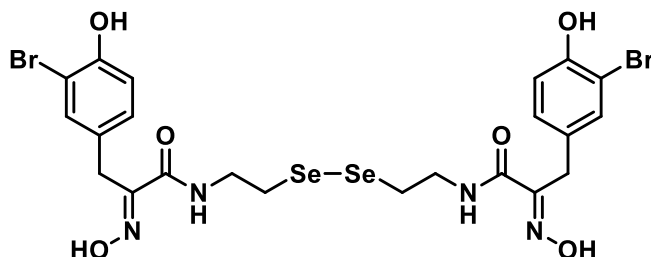
**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino)propanamide)**



RBF 에 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino)propanoate 을 넣고 1,4-dioxane 에 녹인다. 별도의 vial 에 selenocystamine dihydrochloride (0.5 equiv)와 trimethylamine (2 equiv)을 넣고 methanol 로 녹여준다. Vial 의 고체가 녹으면 제조한 용액을 반응 RBF 에 첨가하여 반응을 진행한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 ethyl acetate 로 희석한 후 유기층을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  로 1 번, brine 으로 1 번 씻은 후  $\text{MgSO}_4$  로 건조 및 필터한다. MPLC (SNAP Ultra 10 g)으로 정제 후 yellow solid 의 생성물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.42 (d,  $J$  = 2.22 Hz, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 8.43 Hz, 2H), 5.37 (m, 2H), 3.82 (q,  $J$  = 12.64 Hz, 4H), 3.57 (m, 8H), 3.05 (t,  $J$  = 6.87 Hz, 4H)

**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediyibis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

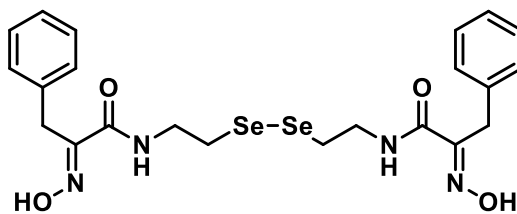


**SPA1001**

RBF 에 (2E,2'E)-N,N'-(diselanediyibis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)imino)propan amide)을 넣고 methanol 에 녹인다. *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.1 equiv)을 첨가하고 80 °C로 가열하면서 반응을 진행한다. 반응 종료 후 용매를 제거하고 ethyl acetate 로 희석한다. 유기층을 aq. NH<sub>4</sub>Cl 로 1 번, brine 으로 1 번 씻어준 후 MgSO<sub>4</sub> 로 건조 및 필터하고 MPLC (SNAP Ultra 10 g)로 정제하여 yellow solid 의 최종 생성물을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR(800 MHz, DMSO) δ = 11.84 (s, 2H), 10.02 (s, 2H), 8.10 (t, *J* = 5.88 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.28, 1.16 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 3.45 (q, *J* = 6.61 Hz, 4H), 3.01 (t, *J* = 7.08 Hz, 4H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(800 MHz, DMSO) δ = 163.1, 152.3, 151.8, 132.8, 129.1, 128.8, 116.1, 108.8, 39.8, 28.2, 27.7 ppm; FT/IR = 3368, 2925, 2853, 2378, 2310, 1712, 1657, 1530, 1492, 1423, 1362, 1280, 1205, 1044, 1007, 967, 781, 763, 748, 670cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB) calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Se<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 780.8285, found = 780.8281. m.p. = 72 °C

**(2E,2'E)-N,N'-(diselanyldibis(ethane-2,1-diyl))bis(2-(hydroxyimino)-3-phenylpropanamide)**

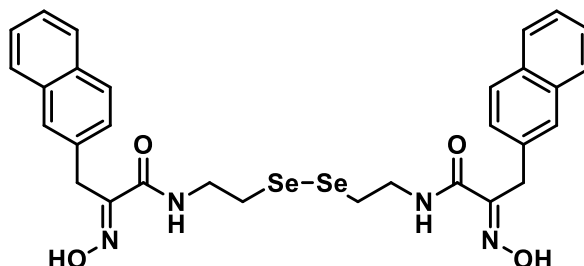


**SPA1002**

Benzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.24 (d,  $J$  = 7.68 Hz, 4H), 7.19 (t,  $J$  = 7.68 Hz, 4H), 7.12 (t,  $J$  = 7.36 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.53 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H), 2.99 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.7, 154.0, 138.9, 130.9, 128.0, 41.9, 30.7, 30.1 ppm; FT/IR = 3841, 3734, 3680, 2973, 2381, 2359, 2349, 2308, 1658, 1648, 1525, 1491, 1424, 1362, 1219, 1054, 1033, 1012, 772, 671, 649  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  571.0367, found: 571.0363. m.p. = 138.5  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(2-(hydroxyimino)-3-(naphthalen-2-yl)propanamide)**

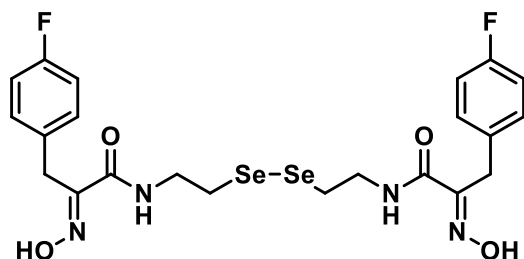


**SPA1003**

2-Naphthaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11.93 (s, 1H), 8.15 (t,  $J$  = 5.84 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), 7.67 (s, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.40 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.46 (t,  $J$  = 6.68 Hz, 4H), 3.01 (t,  $J$  = 7.08 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 163.2, 151.7, 134.5, 133.0, 131.6, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 126.8, 126.0, 125.4, 29.2, 28.2, 28.2 ppm; FT/IR = 3368, 2922, 2851, 2349, 1657, 1619, 1529, 1452, 1362, 1236, 1189, 1013, 965, 847, 776, 764, 750, 721, 645, 615  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  671.0682, found: 671.0673. m.p. = 164  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(4-fluorophenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

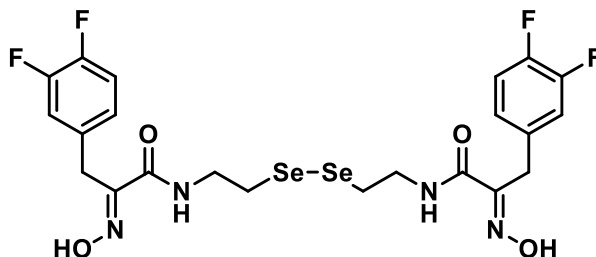


**SPA1004**

4-fluorobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.26 (m, 4H), 6.92 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 3.54 (t,  $J$  = 6.96 Hz, 4H), 3.01 (t,  $J$  = 6.96 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.5, 164.3, 163.1, 153.9, 134.9, 132.6, 116.6, 41.9, 30.1 ppm; FT/IR = 3842, 3735, 3272, 2924, 2348, 2310, 1706, 1648, 1621, 1526, 1508, 1424, 1357, 1281, 1219, 1091, 1046, 1010, 995, 814, 772, 741, 689  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  607.0179, found: 607.0167. m.p. = 147  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3,4-difluorophenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

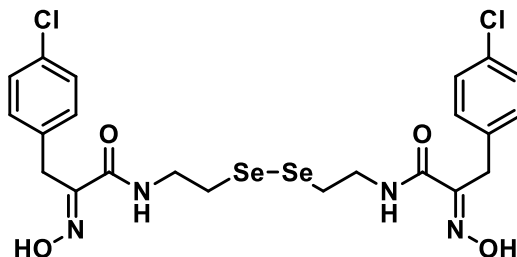


**SPA1005**

3,4-difluorobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.15 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.86 (d,  $J$  = 5.36 Hz, 4H), 3.56 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H), 3.02 (t,  $J$  = 6.96 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.3, 153.3, 152.6, 151.5, 150.4, 136.4, 127.4, 119.8, 118.7, 41.9, 30.0 ppm; FT/IR = 3840, 3735, 3269, 2923, 2348, 2310, 1648, 1608, 1516, 1425, 1283, 1219, 1115, 1048, 1010, 994, 875, 816, 772, 713, 630  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  642.9990, found: 642.9969. m.p. = 114  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediyldis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(4-chlorophenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**



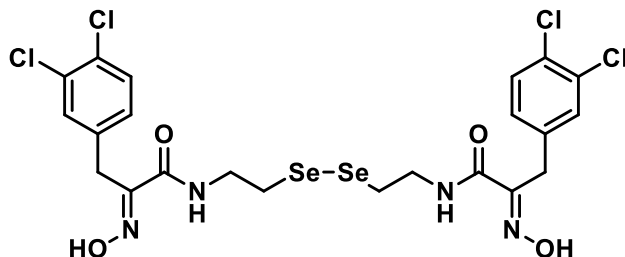
**SPA1006**

4-chlorobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.24 (m, 8H), 3.87(s, 4H), 3.54 (t,  $J$  =6.96 Hz, 4H), 3.00 (t,  $J$  =6.96 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.5, 153.6, 137.8, 133.8, 132.5, 130.1, 41.9, 30.1, 30.1 ppm; FT/IR = 3840, 3735, 3284, 2925, 2854, 2372, 2310, 1748, 1658, 1527, 1489, 1426, 1360, 1204, 1090, 1015, 968, 783, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  638.9580, found: 638.9586. m.p. = 61  $^{\circ}\text{C}$



**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(3-(3,4-dichlorophenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

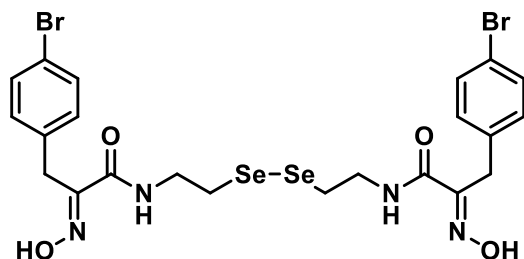


**SPA1007**

3,4-dichlorobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.41 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.24 Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.32, 2.00, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.55 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H), 3.02 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.2, 153.0, 139.8, 133.8, 132.9, 132.1, 131.9, 131.0, 41.9, 30.1, 30.0 ppm; FT/IR = 3294, 2924, 2853, 2349, 2319, 1748, 1659, 1528, 1470, 1426, 1397, 1360, 1274, 1202, 1132, 1031, 1009, 969, 876, 817, 781, 719  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  706.8794, found: 706.8806. m.p. = 60.5  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediylobis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(4-bromophenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**



**SPA1008**

4-bromobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

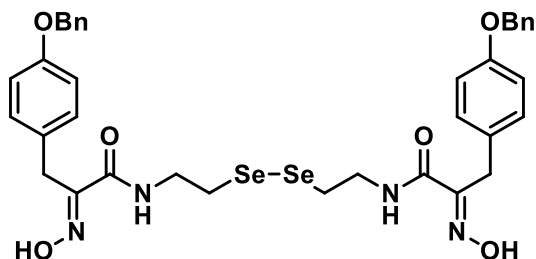
$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.35 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 4H), 7.18 (d,  $J$  = 8.48 Hz, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.54 (t,  $J$  = 6.96 Hz, 4H), 3.00 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H) ppm;  
 $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.4, 153.5, 138.3, 133.2, 132.9, 121.7, 41.9, 30.2, 30.1 ppm; FT/IR = 3284, 3054, 2925, 2854, 2310, 1657, 1527, 1486, 1427, 1403, 1357, 1292, 1208, 1138, 1098, 1071, 1011, 967, 917, 856, 800, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  510.8993, found: 510.8989. m.p. = 68  $^{\circ}\text{C}$

CCOC1=CC=C(C=C1)CCN(C(=O)NCCSeCCNC(=O)CCN2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)OCC)C(=O)N2

4-ethoxybenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

41

**(2E,2'E)-N,N'-(diselanediy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

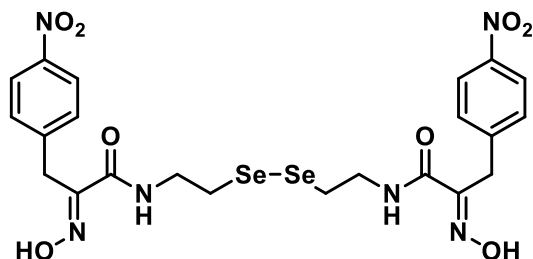


**SPA1010**

4-benzyloxybenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11.78 (s, 2H), 8.07 (t,  $J$  = 5.88 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 4H), 7.37 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 4H), 7.31 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.64 Hz, 4H), 6.89 (d,  $J$  = 11.36 Hz, 4H), 5.03 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.45 (q,  $J$  = 6.69 Hz, 4H), 3.00 (t,  $J$  = 7.12 Hz, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 163.2, 156.7, 152.1, 137.2, 129.8, 128.9, 128.4, 127.7, 127.6, 114.6, 69.1, 28.2, 28.0 ppm; FT/IR = 3381, 3224, 3033, 2924, 2854, 1650, 1620, 1528, 1509, 1454, 1426, 1379, 1359, 1292, 1246, 1176, 1105, 1076, 1040, 1007, 795, 728, 693, 627  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{Se}_2]^+$  783.1208, found: 783.1196. m.p. = 163  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(2-(hydroxyimino)-3-(4-nitrophenyl)propanamide)**

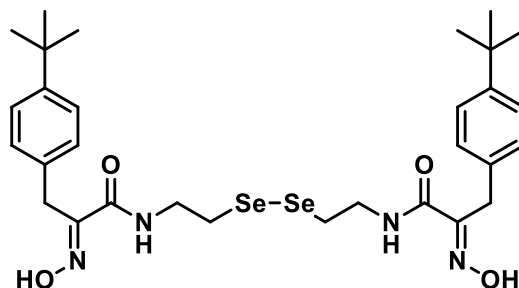


**SPA1011**

4-nitrobenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 8.09 (d,  $J$  = 8.72 Hz, 4H), 7.49 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.55 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H), 3.02 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H) ppm;  
 $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.2, 152.6, 148.7, 147.1, 132.0, 125.2, 41.9, 30.9, 30.1 ppm; FT/IR = 3383, 3058, 2925, 1656, 1604, 1517, 1429, 1345, 1234, 1205, 1108, 1038, 1014, 970, 860, 815, 788, 774, 768, 762, 710, 665  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_8\text{Se}_2]^+$  661.0069, found: 661.0071. m.p. = 70  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

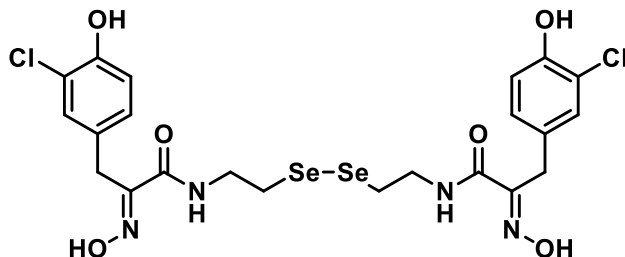


**SPA1012**

4-(tert-butyl)benzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11.79 (s, 2H), 8.07 (t,  $J$  = 5.88 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 8.40 Hz, 4H), 7.11 (d,  $J$  = 8.16 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.45 (q,  $J$  = 6.69 Hz, 4H), 3.01 (t,  $J$  = 7.12 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, DMSO)  $\delta$  = 163.2, 151.9, 148.3, 133.6, 128.4, 125.0, 39.8, 34.0, 31.1, 28.4, 28.2 ppm; FT/IR = 3285, 3056, 2962, 2867, 1910, 1659, 1627, 1529, 1460, 1428, 1362, 1268, 1213, 1140, 1109, 1010, 968, 917, 859, 835, 811, 756, 707, 666  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2]^+$  683.1621, found: 683.1614. m.p. = 88  $^{\circ}\text{C}$

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**

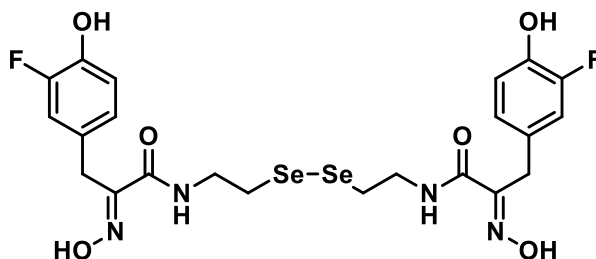


**SPA1013**

3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.19 (d,  $J$  = 2.16 Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.32, 2.08 Hz, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.54 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H), 3.01 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 4H)ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.6, 154.0, 153.4, 132.2, 131.1, 130.5, 122.1, 118.2, 41.9, 30.1, 29.6 ppm; FT/IR = 3286, 2923, 2852, 2320, 1658, 1526, 1424, 1345, 1279, 1227, 1211, 1038, 1027, 789, 781, 770, 761, 711, 665  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Se}_2]^+$  670.9478, found: 670.9482.

**(2E,2'E)-N,N'-(diselaniylbis(ethane-2,1-diyl))bis(3-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)propanamide)**



**SPA1014**

3-fluoro-4-hydroxybenzaldehyde 를 출발물질로 하여 SPA1001 의 합성법과 동일하게 합성하여 yellow solid 의 최종물질을 얻는다.

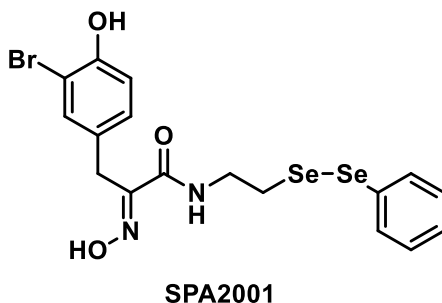
$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  =6.95 (dd,  $J$  = 12.16, 2.00 Hz, 2H), 6.87 (dd,  $J$  =8.20, 1.28 Hz, 2H), 6.75 (t,  $J$  =8.72 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.55 (t,  $J$  =6.96 Hz, 4H), 3.01 (t,  $J$  =6.96 Hz, 4H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.6, 154.0, 152.8, 145.2, 130.6, 126.9, 119.2, 118.4, 41.9, 30.1, 29.7 ppm; FT/IR = 3757, 3317, 2320, 1658, 1517, 1440, 1360, 1288, 1236, 1198, 1109, 1038, 1002, 970, 880, 800, 781, 773, 702, 666  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Se}_2]^+$  639.0077, found: 639.0074.



## General Procedure of Selenopsammaplin A Monomer derivatives

Psammaplin A 의 합성법을 이용해 합성한 dimer (1 equiv)을 DMSO : phosphate buffer (pH 8.3) = 3 : 1 의 용액에 녹인 후 dithiothreitol (0.1 equiv)와 diphenyl diselenide (1 equiv)을 넣고 48 시간 동안 교반한다. 48 시간 후 반응 용기에 ethyl acetate 를 과량 넣어 묶힌 후 물로 10 번 washing 해 DMSO 를 제거한다. 얻어진 유기층을  $\text{MgSO}_4$  를 이용해 건조 후 여과하여 MPLC (SNAP Ultra 10 g)로 정제한다.

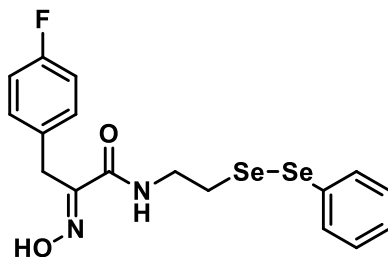
### (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-2-(hydroxyimino)-N-(2-(phenyldiselaneyl)ethyl)propanamide



SPA1001 을 기질로 monomer 합성법을 이용하여 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.62 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 6.08 Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 12.08 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.10 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 2H) ppm; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Se}_2]^+$  638.9580. found: 638.9586.

**(E)-3-(4-fluorophenyl)-2-(hydroxyimino)-N-(2-(phenyldiselaneyl)ethyl)propanamide**

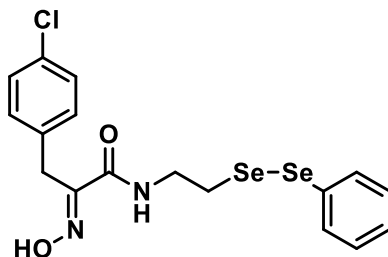


**SPA2004**

SPA1004 를 기질로 monomer 합성법을 이용하여 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.58 (m, 9H), 3.89 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 6.44 Hz, 2H) ppm; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Se}_2]^+$  460.9686. found: 460.9677.

**(E)-3-(4-chlorophenyl)-2-(hydroxyimino)-N-(2-(phenyldiselaneyl)ethyl)propanamide**

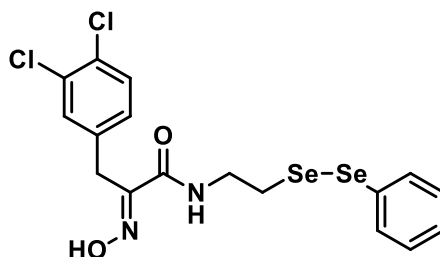


**SPA2006**

SPA1006 을 기질로 monomer 합성법을 이용하여 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD)  $\delta$  =7.62 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.00 (t, 1H) ppm; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Se}_2]^+$  476.9386. found: 476.9396.

**(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)-2-(hydroxyimino)-N-(2-(phenyldiselaneyl)ethyl)propanamide**

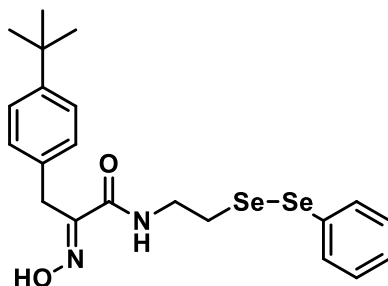


**SPA2007**

SPA1007 을 기질로 monomer 합성법을 이용하여 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  =7.62 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (t,  $J$  =2.08 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  =6.84 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 3.76 (d,  $J$  =13.12 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.11 (t,  $J$  =6.88 Hz, 1H), 3.02 (t,  $J$  =6.92 Hz, 1H) ppm;; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2]^+$  510.8993. found: 510.8989.

**(E)-3-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)-N-(2-(phenyldiselaneyl)ethyl)propanamide**



**SPA2012**

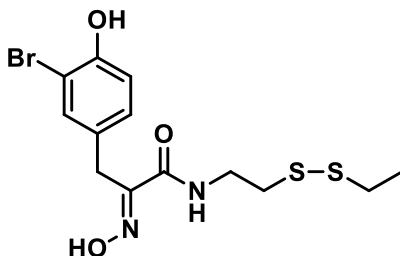
SPA1012 을 기질로 monomer 합성법을 이용하여 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.61 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 3.85 (d,  $J$  = 5.13 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.26 (d,  $J$  = 2.22 Hz, 10H) ppm;  
HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2]^+$  499.0407. found: 499.0409.

## General Procedure of Mechanism Study Design

빈 vial에 Psammaplin A의 합성법을 이용해 합성한 dimer (1 equiv) 을 넣고 THF : phosphate buffer (pH 7.2) = 3 : 1의 용액에 녹인 후 ethanethiol (1 equiv)을 넣고 48 시간 동안 교반한다. 48 시간 후 반응 용기에 ethyl acetate를 과량 넣어 묶힌 후 물로 1 번, brine으로 1 번 washing한 다음 얻어진 유기층을 MgSO<sub>4</sub>를 이용해 건조 후 여과한다. MPLC (SNAP Ultra 10 g)로 정제해 화합물을 얻는다.

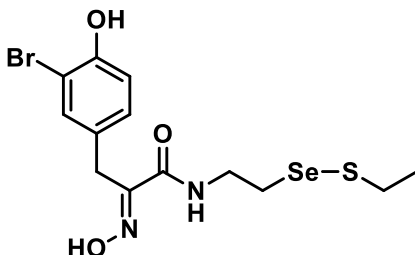
### (E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-N-(2-(ethyldisulfaneyl)ethyl)-2-(hydroxyimino)propanamide



Psammaplin A 를 기질로 상기 방법을 이용해 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

<sup>1</sup>H-NMR(800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.36 (d,  $J$  = 2.08 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.32, 2.08 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.53 (t,  $J$  = 6.80 Hz, 2H), 2.80 (t,  $J$  = 6.84 Hz, 2H), 2.67 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 2H), 1.27 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C-NMR(800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.6, 154.6, 153.9, 135.3, 131.4, 131.2, 117.8, 111.3, 40.5, 39.3, 34.2, 29.4, 15.5 ppm; HRMS (FAB) calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 392.9942. found: 392.9952.

**(E)-3-(3-bromo-4-hydroxyphenyl)-N-(2-((ethylthio)selenanyl)ethyl)-2-(hydroxyimino)propanamide**



SPA1001 을 기질로 상기 방법을 이용해 yellow liquid 의 화합물을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.36 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (t,  $J$  = 7.00 Hz, 1H), 3.54 (t,  $J$  = 6.88 Hz, 1H), 3.01 (t,  $J$  = 6.92 Hz, 1H), 2.95 (t,  $J$  = 6.96 Hz, 1H), 2.74 (q,  $J$  = 7.28 Hz, 1H), 1.26 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$ (800 MHz, MeOD)  $\delta$  = 166.6, 154.6, 154.0, 135.3, 131.4, 131.2, 117.8, 111.3, 41.9, 41.2, 33.5, 31.7, 30.1, 29.5, 17.0 ppm; HRMS (FAB) calcd for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{SSe}]^+$  440.9383. found: 440.9393.

## V. 참 고 문 헌

1. Schmitz, F. J., *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 3584-3586.
2. Crews, P., *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 3229-3232.
3. Scheuer, P. J., *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 4989-4992.
4. Quinn, R. J., *Journal of Natural Products* **2000**, *63*, 393-395.
5. Shin, J.; Paul, V. J., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9071-9077.
6. Jung, J. H., *Journal of Natural Products* **2003**, *66*, 1495-1498.
7. Crews, P., *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 3866-3873.
8. Zhou, Y.-D.; Nagle, D. G., *Journal of Natural Products* **2006**, *69*, 547-552.
9. Brozmanova, J.; Manikova, D.; Vlckova, V.; Chovanec, M., *Arch. Toxicol.* **2010**, *84*, 919-938.
10. Shamberger, R. J.; Frost, D. V., *Can. Med. Assoc. J.* **1969**, *100*, 682.
11. Clark, L. C., *JAMA* **1996**, *276*, 1957-1963.
12. Stranges, S., *Ann. Intern. Med.* **2007**, *147*, 217-223.
13. Laclaustra, M., *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117*, 1409-1413.
14. Valko, M., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2007**, *39*, 44-84.
15. Moscow, J. A., *Carcinogenesis* **1994**, *15*, 2769-2773.
16. Persson-Moschos, M. E., *Nutr. Cancer* **2000**, *36*, 19-26.
17. Mork, H., *Nutr. Cancer* **2000**, *37*, 108-116.
18. Calvo, A., *Cancer Res.* **2002**, *62*, 5325-5335.
19. Hu, Y. J.; Diamond, A. M., *Cancer Res.* **2003**, *63*, 3347-3351.
20. Ichimura, Y., *J. Urol.* **2004**, *172*, 728-32.
21. Diamond, A. M., *Biol. Trace Elem. Res.* **2004**, *101*, 97-106.
22. Meplan, C., *Antioxid. Redox Signal.* **2009**, *11*, 2631-2640.
23. Sanmartin, C., *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1020-1031.



24. Hoshino, O., *Bioorg. Med. Chem. Lett* **1992**,*2*, 1561-1562.
25. Nicolaou, K. C., *Chem. Eur. J.* **2001**,*7*, 4280-4295.
26. Hong, S., *Tetrahedron Lett.* **2012**,*53*, 4209-4211.
27. Hong, S., *Eur. J. Med. Chem.* **2015**,*96*, 218-230.

## VI. Abstract

Psammaplin A, first isolated from *Psammaplysilla sponge* in 1987, is a dimeric compound that has disulfide bond in it. It has many attractive effect such as antimicrobial activity and cytotoxicity against cancer cells. Using a method developed recently in this laboratory, I changed Psammaplin A's disulfide bond to diselenide bond, and found that Selenopsammaplin A is much more cytotoxic than the original Psammaplin A. Based on this result, I synthesized 14 new Selenopsammaplin A dimers, and I synthesized 5 new Selenopsammaplin A monomers from 5 Selenopsammaplin A dimers. Most of Selenopsammaplin A derivatives showed much more cytotoxicity than original Psammaplin A against 6 cancer cell lines. So, Selenopsammaplin A derivatives can be a potential candidate for anticancer drugs.

Key words : Psammaplin A, cytotoxicity, diselenide bond

Student Identification Number : 2016-21828